

Imunologická přecitlivělost

Jiří Litzman

Ústav klinické imunologie a alergologie LF MU
FN u sv. Anny v Brně

Definice

Přecitlivělost (hypersenzitivita)

- Objektivně reprodukovatelné příznaky nebo projevy vyvolané expozicí definovanými podněty v dávce, která je u normálních jedinců tolerována.
- Pokud je navozena specifickými imunologickými mechanismy, mluvíme o alergii.

Imunopatologické reakce jsou klasicky děleny do 4 základních typů podle Gella a Coombse:

- **Reakce I. typu** = časná přecitlivělost, atopická přecitlivělost (zprostředkovaná IgE protilátkami)
- **Reakce II. typu** = cytotoxická (zprostředkovaná protilátkami jiného typu než IgE, tvorba IgG a IgM schopnost aktivovat komplement, hemolytická choroba novorozenců, orgánově specifické autoimunity)
- **Reakce III. typu** = imunokomplexová (zprostředkovaná nejčastěji IgG a komplementem, GF, vaskulitidy, artritidy)
- **Reakce IV. typu** = pozdní, buněčná, také oddálený typ přecitlivělosti (zprostředkovaná T lymfocyty a makrofágy)

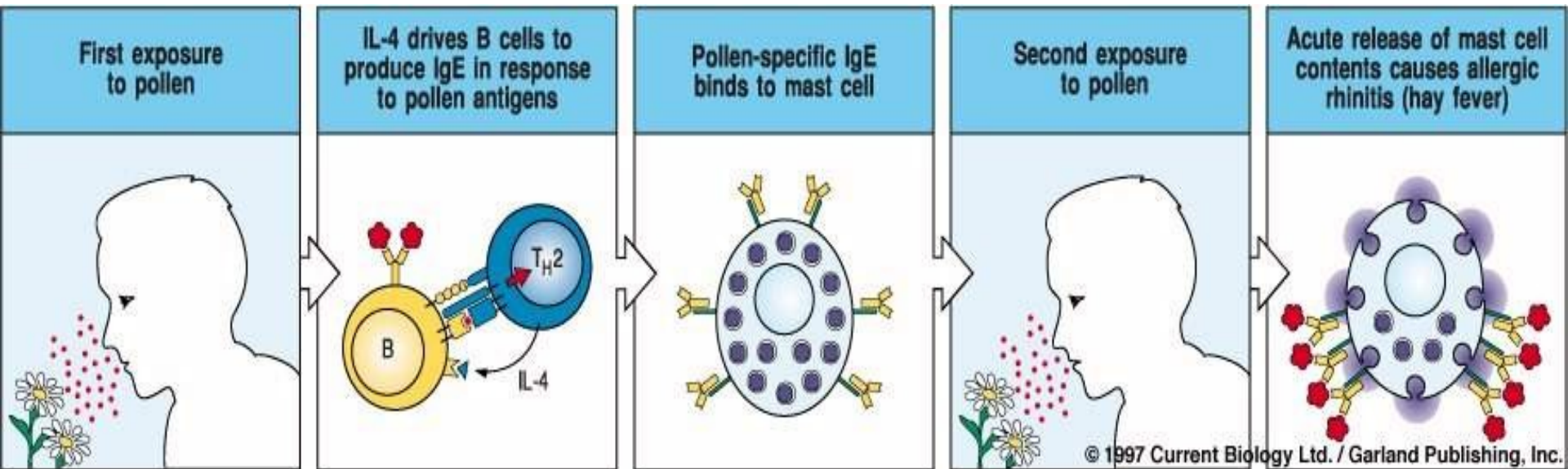
Definice

Alergen

- **Alergen** exogenní antigen, který predisponovaných osob vyvolává abnormální (alergickou) reakci
- Chemicky glykoproteiny a proteiny

Patofyziologie

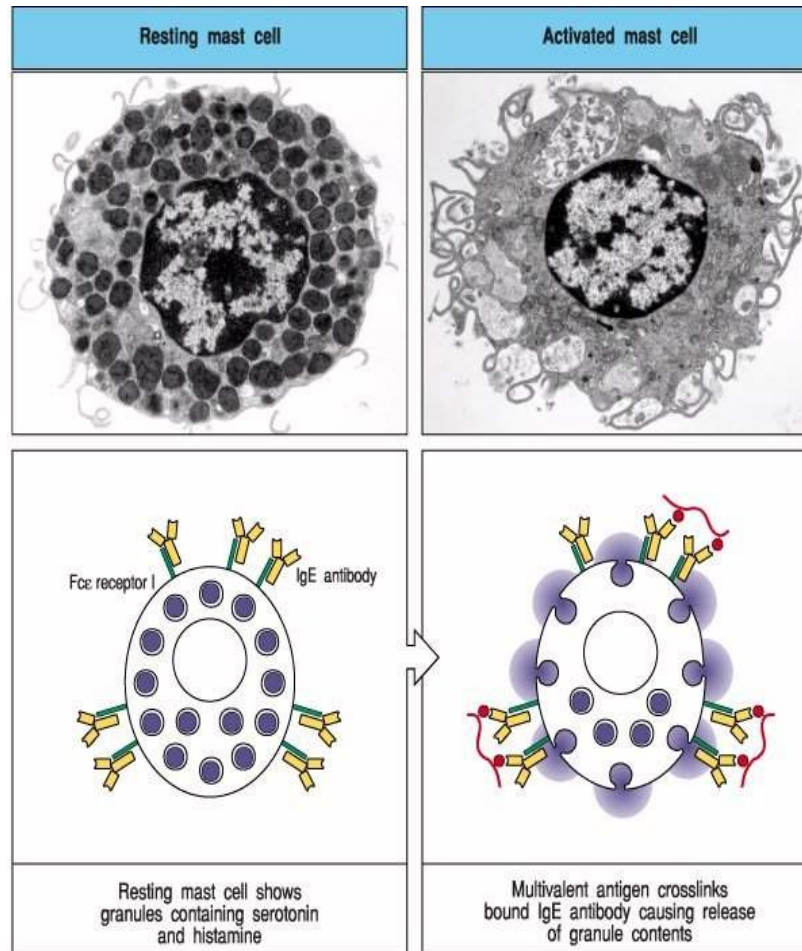
Alergická reakce I. typu



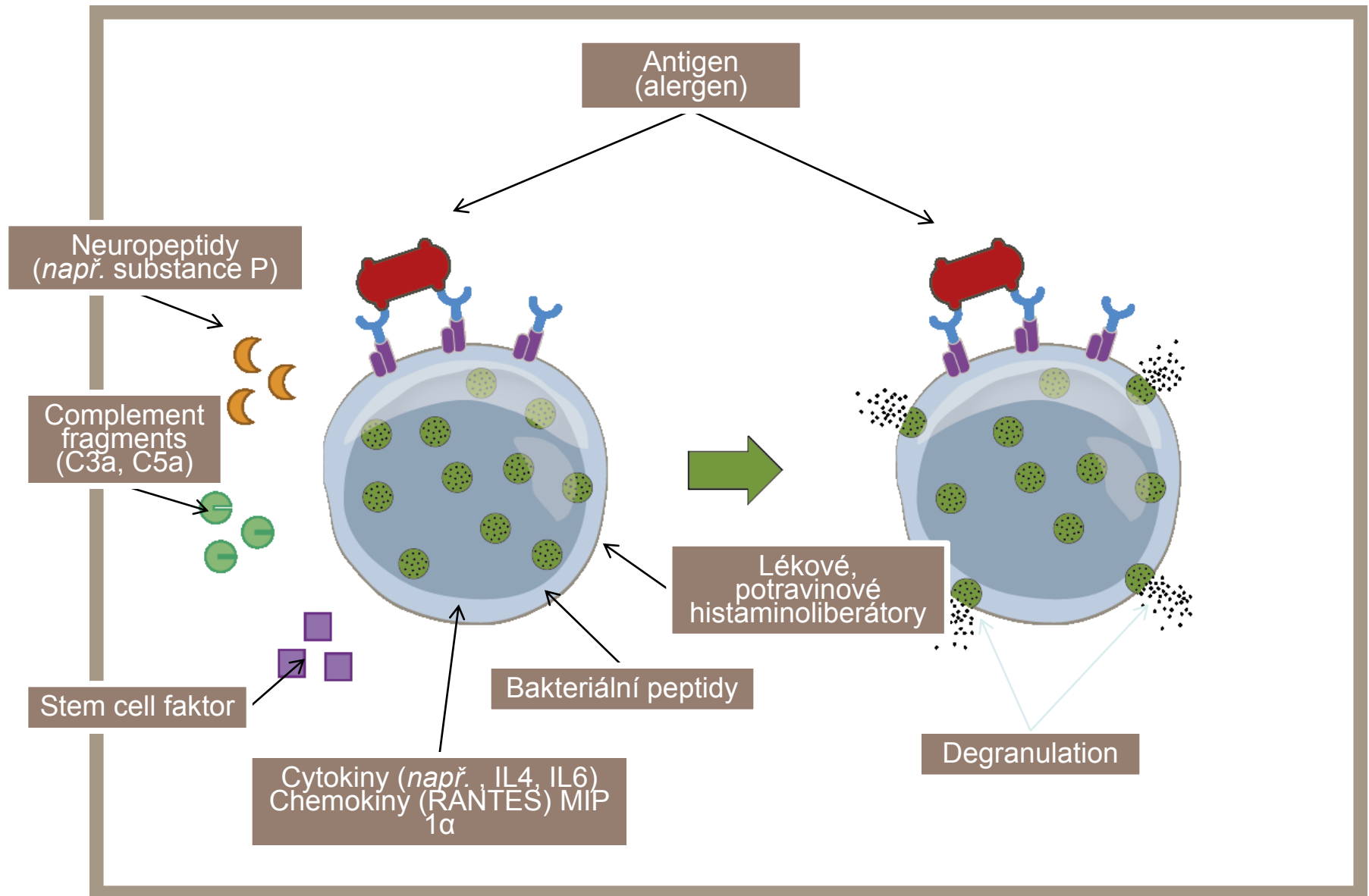
Bezpriznaková senzibilizace (senzitivace)

Klinicky manifestní onemocnění

Mastocyt (žírná buňka)

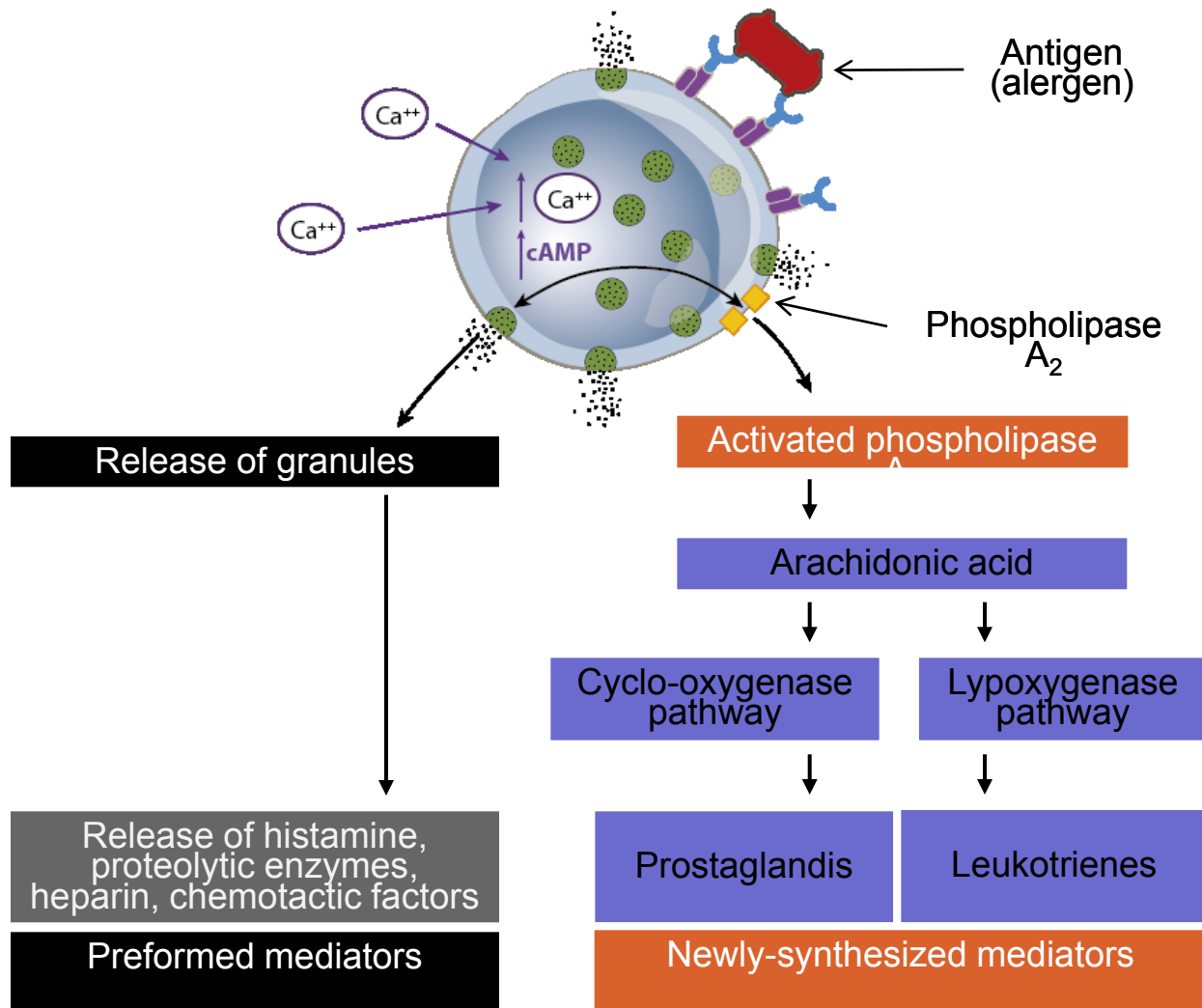


Žírná buňka může aktivována nejen alergenem ale řadou jiných stimulů

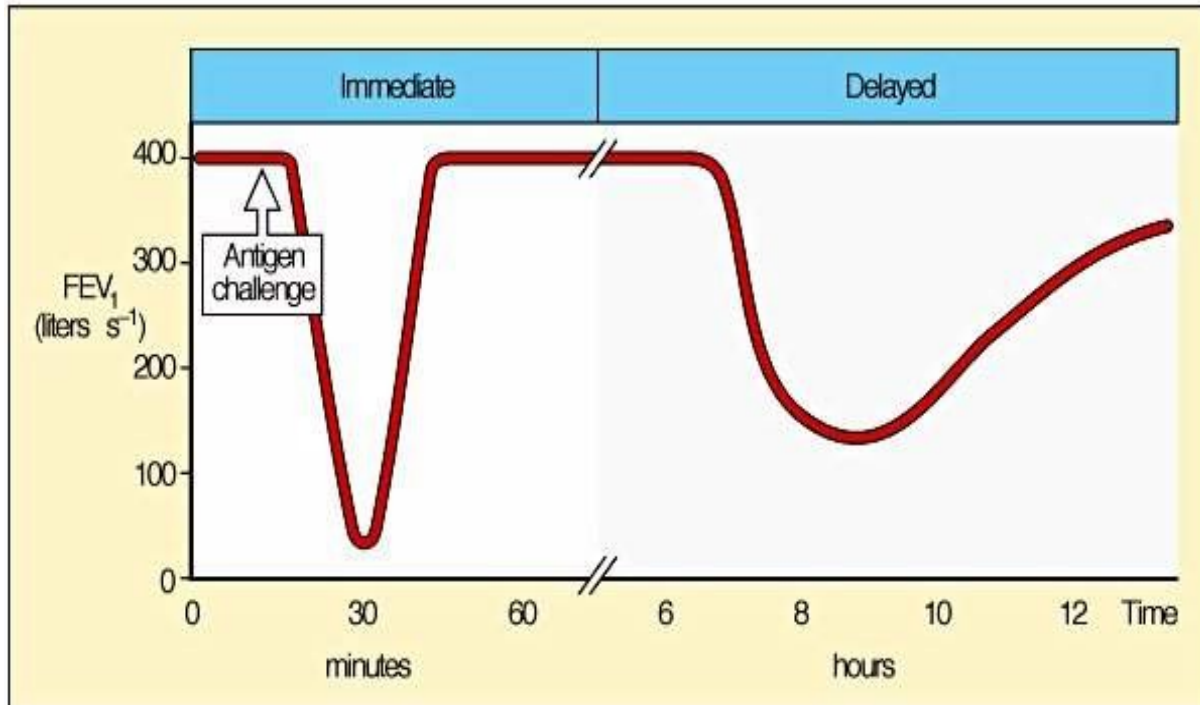


Následky aktivace žírné buňky

Mediátory časné a pozdní reakce



Okamžitá a pozdní fáze alergické reakce



Mediátory žírných buněk

- Preformované: Histamin, heparin, tryptáza...
- Nově syntetizované: leukotrieny, prostaglandiny
- Cytokiny: TNF- α (stimulace zánětu), TGF- β , IL-5 (stimulace tvorby eozinofilů), IL-6 (mj stimulace tvorby imunoglobulinů, včetně IgE).

Biologické efekty histaminu

- **H1:** zvýšení permeability postkapilárních venul, vasodilatace, zvýšení tvorby hlenu nosní sliznicí, kontrakce hladké svaloviny bronchů, zažívacího traktu a dělohy,
- **H2:** zvýšení sekrece žaludeční šťávy, zvýšená produkce hlenu v dýchacích cestách

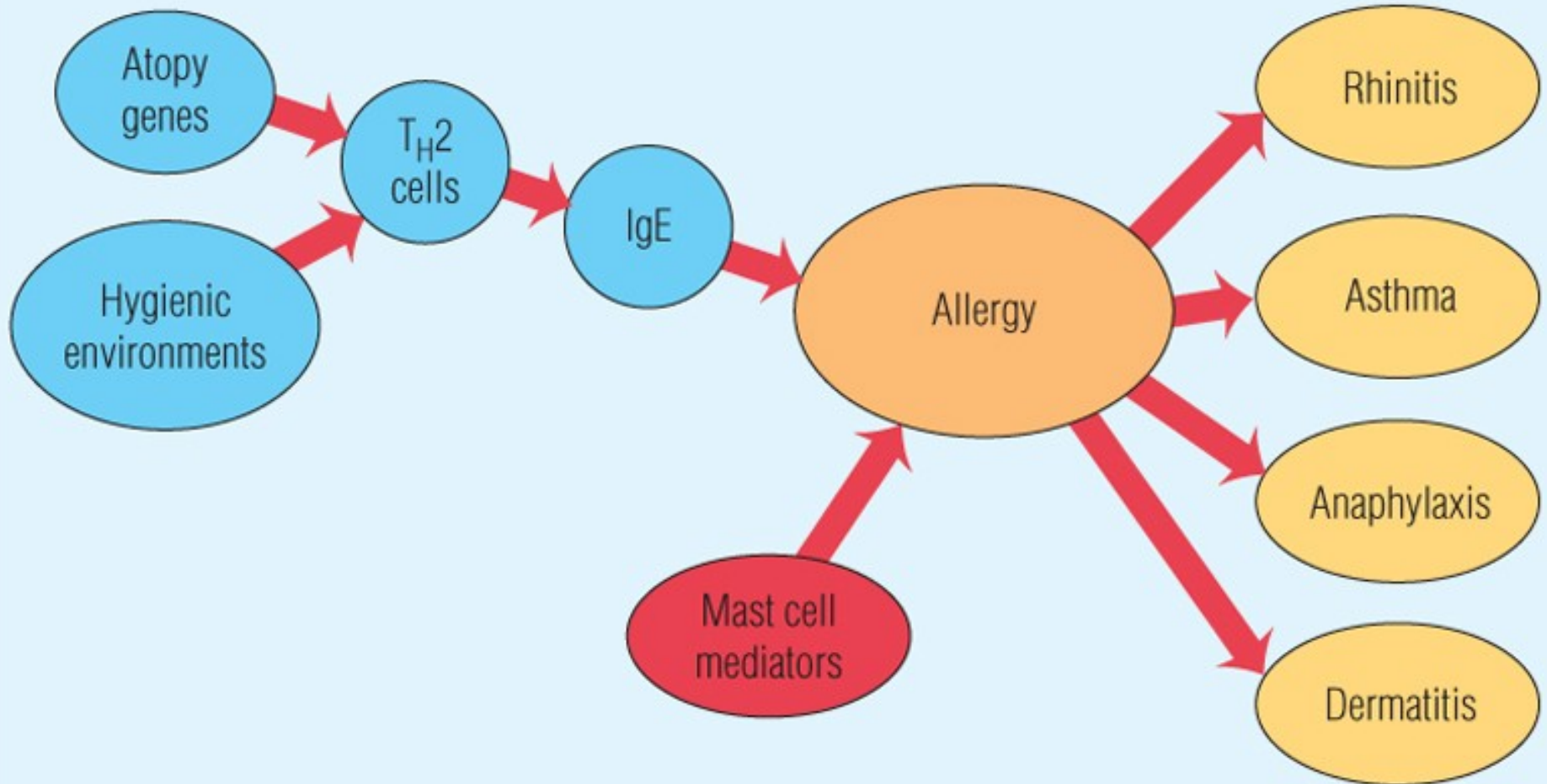
Eosinofilní granulocyty

- **Hypersenzitivitu I. typu doprovází většinou eosinofilní zánět tkání.**
- **Eosinofily produkují řadu toxických produktů: major basic protein (MBP), eosinophil cationic protein (ECP), eosinophil-derived neurotoxin (EDNT), eosinophil peroxidase (EPO) - jedná se o proteiny toxické pro řadu buněk, včetně epitelii dýchacích cest.**

Alergeny

- Inhalační:
 - Pyly – traviny, stromy, plevele
 - Roztoči domácího prachu
 - Zvířecí alergen
 - Plísně
- Potravinové
 - Mléko
 - vejce
 - Ořechy
 - Mořské plody
- Léky
 - Penicilinová antibiotika, lokální anestetika
- Injekční
 - Jed blanokřídlého hmyzu

Klinická manifestace I typu alergie



Klinické projevy atopické přecitlivělosti

- Alergická konjunktivitida
- Alergická rýma
- Astma bronchiale
- Alergie GIT traktu
- Kopřivka a angioedém
- Atopický ekzém
- Anafylaktický šok

Alergická konjunktivitida



<http://www.healthcentral.com/allergy/h/toddler-and-conjunctivitis.html>

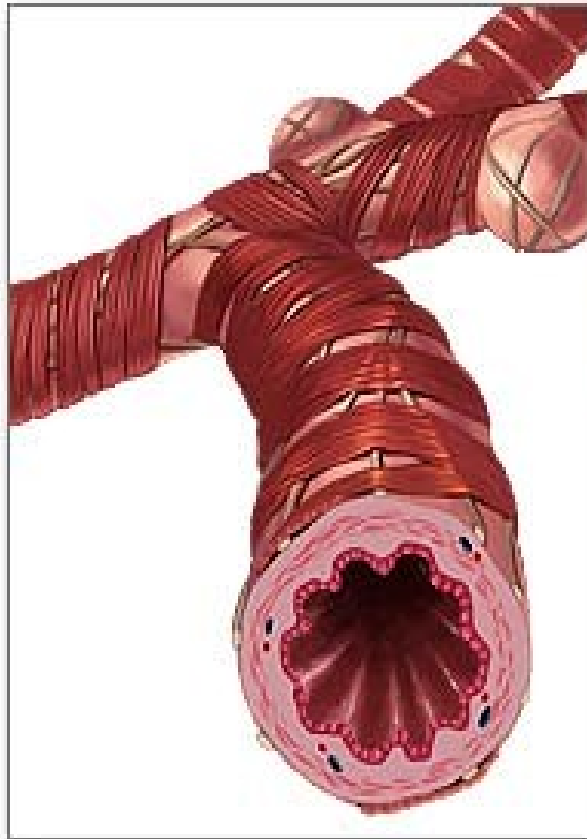
Alergická rýma

- Alergická rýma (AR) je zánětlivé onemocnění nosní sliznice.
- Příznaky jsou: převážně svědivá iritace nosní sliznice, kýchání, vodnatá hypersekrece a obturace nosu.
- Chronická rýma je definována přítomností alespoň dvou uvedených příznaků minimálně 1 hodinu denně po většinu dní.
- Prevalence alergické rýmy podle různých zdrojů kolísá od 10 do 20% .

Astma bronchiale

- Definice: Astma je chronické zánětlivé onemocnění dýchacích cest, ve kterém se účastní mnoho buněčných populací a buněčných produktů. Většinou dominuje eosinofilní zánět.
- Chronický zánět je spojen s průduškovou hyperreaktivitou a vede k opakujícím se epizodám pískotů, dušnosti, tíže na hrudi a kašle, zvláště v noci nebo časně ráno.
- Tyto epizody jsou obvykle spojeny s variabilní obstrukcí, která je reverzibilní buď spontánně nebo po léčbě.

Normal bronchiole



Asthmatic bronchiole



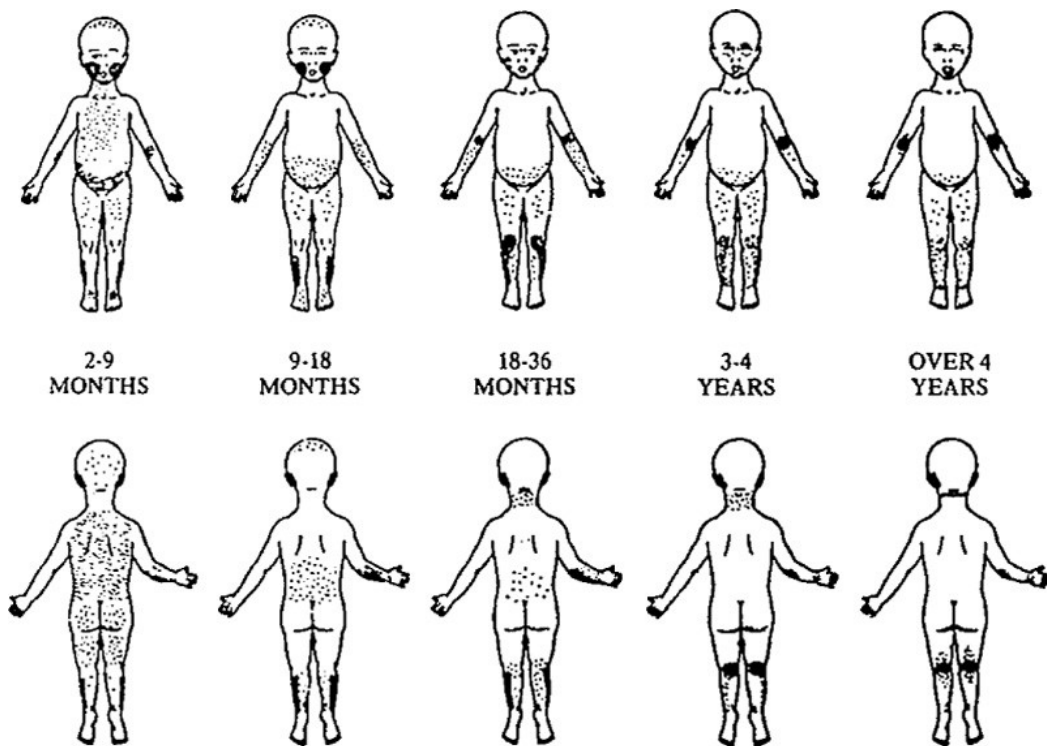
Kopřivka

- Kopřivka (urtikárie) je monomorfní exantém charakterizovaný prchavým výsevem pomfů (zarudlé, svědivé, vystouplé), způsobeným otokem kůže



Atopický ekzém

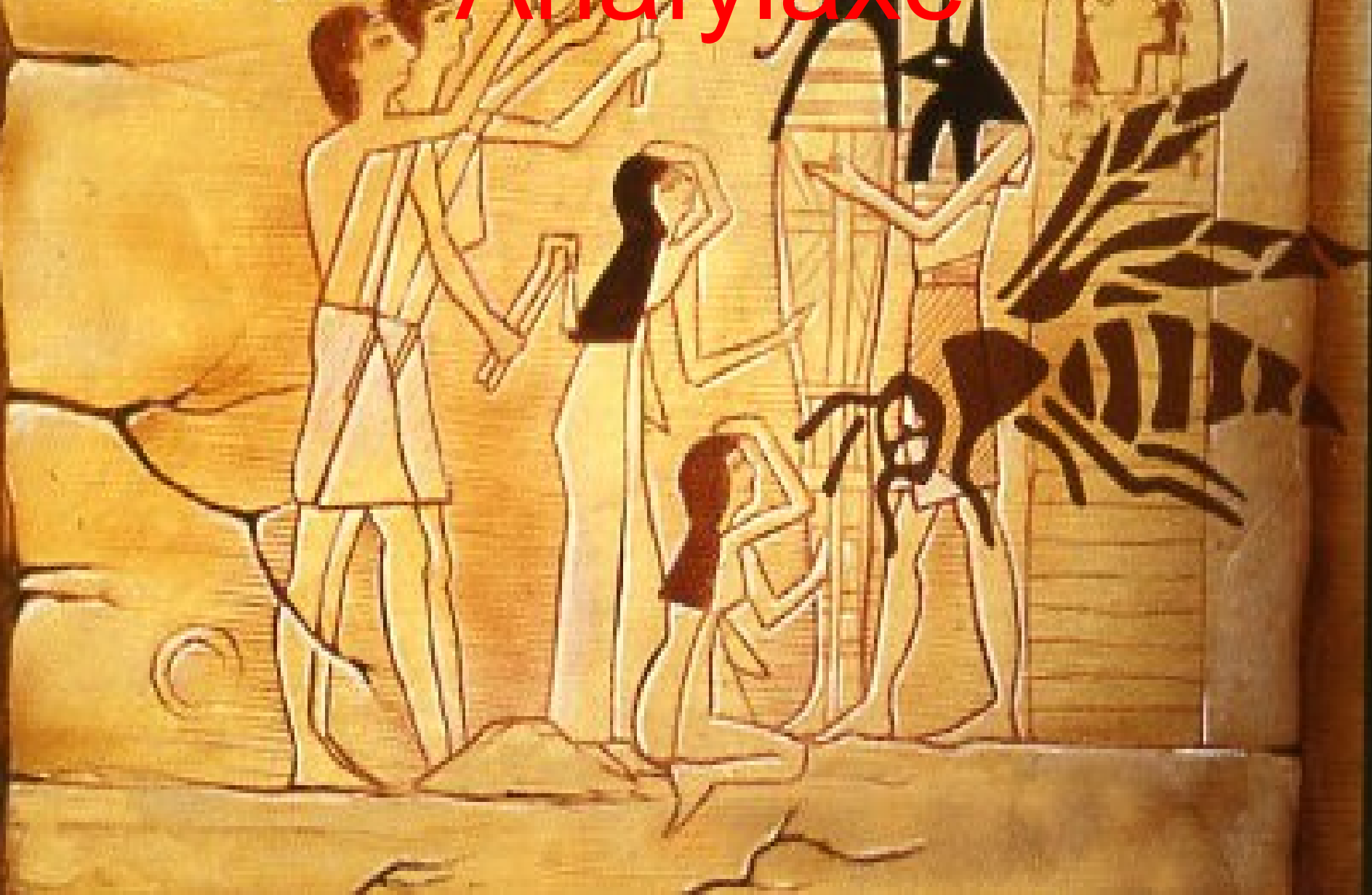
- Atopický ekzém (atopická dermatitida) je neinfekční kožní zánětlivé onemocnění



<http://www.dermanet.cz/cs/vzdelavani/muj-zivot-s-ekzemem/>

2641 BC

Anafylaxe



Anafylaxe definice

- Anafylaktická reakce (anafylaxe) je akutní alergická reakce, vznikající nejčastěji na podkladě imunopatologické reakce I.typu mediované protilátkami IgE.
- Nejtěžší, život ohrožující formou anafylaktické reakce je anafylaktický šok.
- Potraviny, léky , hmyzí jedy , diagnostické a léčebné alergenové extrakty (vakcíny), latex...

Anafylaktický šok - projevy

Tachykardie, hypotenze, arytmie, srdeční zástava

Závratě, bolesti hlavy, mdloby, ztráta vědomí

Dušnost, sípání, otok dýchacích cest, zástava dechu, cyanóza

Kopřivka, svědění, otok rtů a jazyka

Nosní kongesce, kýchání, chraptot, laryngeální edém, kašel

Nausea, zvracení, průjem, křečovitě bolesti břicha, průjem

Děložní křeče

Nutno odlišit od vasovagální reakce (např způsobené strachem)- nacházíme spíše bradykardii než tachykardii, nejsou přítomny příznaky mimo oběhovou soustavu.

Anafylaktický šok - spouštěče

Potravinové alergeny (až 30% smrtelných příp.)

Hmyzí jed (žihadlo, u 3% dosp., a 1% dětí)

Léky (antibiotika, nesteroidní antiflogistika,
lokální anestetika)

Latex

Námaha

Idiopatická anafylaxe

Anafylaktický šok – první pomoc

Uložit pacienta do protišokové polohy!

K zabránění zástavy dýchání a činnosti srdce při těžkých anafylaktických reakcích je nutné podat co nejrychleji - intramuskulárně adrenalin

Autoinjektory – u dětí 0,15 mg
u dospělých 0,3 mg
v případě potřeby za 5-15 min. opakovat

Imunopatologické reakce II. typu (cytotoxický typ přecitlivělosti)

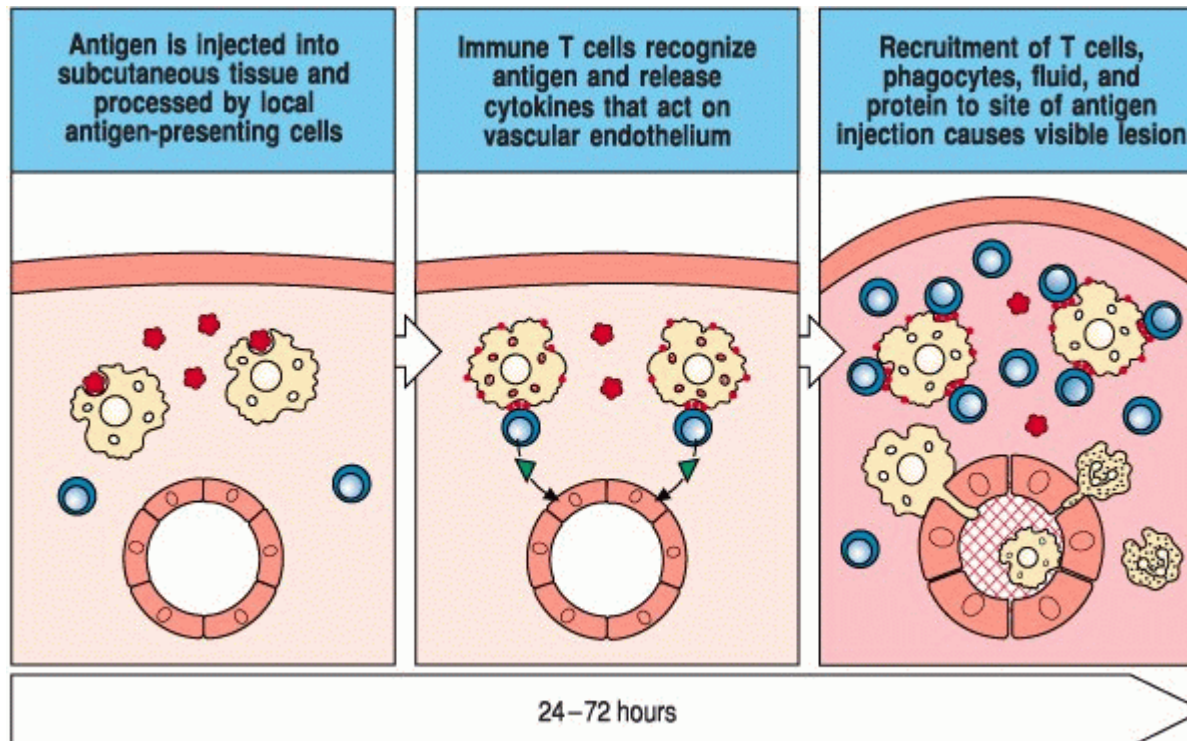
- IgG nebo IgM protilátky
- Cytotoxicita je způsobena aktivací komplementového systému, mechanismem ADCC nebo opsonizací.
- Uplatňuje se u autoimunitních chorob (cytotoxický efekt autoprotilátek),
u hemolytických reakcí způsobených protilátkami proti krevním skupinám
- Do této skupiny bývá řazen i patogenetický účinek antireceptorových protilátek, např. u myasthenia gravis)

Imunokomplexová onemocnění (III. typ imunopatologické reakce)

- Jsou způsobena ukládáním imunokomplexů mimo místa jejich normálního metabolismu.
- V případě, že imunitní komplexy cirkulují v krvi (malé, rozpustné imunokomplexy někdy při nadbytku antigenu), dochází k jejich ukládání hlavně do stěny cév nebo glomerulů.
- Méně často se setkáváme s onemocněními způsobenými imunokomplexy deponovanými v místě svého vzniku (obrovské imunokomplexy při nadbytku precipitujících protilátek).
- Aktivací komplementového systému a fagocytujících buněk vyvolávají imunokomplexy lokální zánětlivou reakci.

Reakce pozdní (IV., delayed, buněčné) přecitlivělosti

Patogeneticky se uplatňují T-lymfocyty (Th1 a často makrofágy nebo Tc lymfocyty)



Příklady chorob, v jejichž patogenezi se uplatňuje buněčný (IV.) typ přecitlivělosti

- Kontaktní ekzém (např. IV. typ přecitlivělosti na nikl)
- Často přecitlivělost na kovy a různé dentální materiály
- Kavítace při tuberkulóze
- Sarkoidóza
- Některé typy vaskulitid
- Autoimunitní choroby v jejichž patogenezi hrají důležitou roli T-lymfocyty (RS)

Přecitlivělost IV. typu na nikel



Imunodeficitní stavy

Jiří Litzman

Imunodeficitní stavy

- Primární
 - Následek genetické poruchy
 - Obvykle závažné, poměrně řídké
- Sekundární
 - Důsledek jiného onemocnění, léčby, malnutrice, infekce, stresu...
 - Velmi časté, s výjimkou AIDS a granulocytopenií obvykle mírně probíhající

Klinická manifestace imunodeficiencí

- Výskyt závažných infekčních komplikací: pneumonie, sinusitidy, meningitidy, abscesy.
- Infekce mohou být způsobeny atypickými agens (oportunními patogeny).
- Infekce špatně odpovídají na konvenční léčbu.
- Zvýšená frekvence banálních infekcí.
- Častěji než v běžné populaci se objevují některá nádorová onemocnění.

Varovné známky primárních imunodeficiencí

- **Otitis media čtyřikrát a častěji za rok**
- **Pneumonie alespoň dvakrát do roka**
- **Opakující se infekce hluboko v tkáních nebo na neobvyklých místech (svaly, játra)**
- **Infekce vyvolané oportunními mikroby**
- **Abnormální reakce na živé vakcíny**
- **Neúspěch cílené antibiotické terapie**
- **Rodinná anamnéza**

Těžký kombinovaný imunodeficit (SCID)

Deficit T- i B-lymfocytů

SCID, t-GVHR, generalizovaní BCG-itis



SCID

nejčastější klinické příznaky

- Porucha funkce T- i B- lymfocytů
- Velmi časný nástup obtíží - první měsíce života
- Závažné a obtížně léčitelné infekce zejména bronchopulmonální, pokašlávání neodpovídající na běžnou antibiotickou léčbu
- Chronické průjmy, ne vždy lze prokázat etiologické agens.
- Kožní infekce, exantémy
- Neprospívání i při nepřítomnosti průjmů
- V současné době by případy měly být zachyceny neonatálním screenigem (TREC, KREC).

Poruchy tvorby protilátek

- Projevují se především komplikovanými a častými infekcemi dýchacích cest.
- Mohou se objevit i meningitidy nebo průjmy.
- Kauzálním agens většiny infekcí jsou opouzdřené bakterie (Haemophilus, Pneumokok..).

Běžná variabilní imunodeficience (CVID)

- Hypogamaglobulinémie manifestující se v jakémkoliv věku, obvykle až v dospělosti.
- Dominují příznaky infekcí dýchacích cest - opakované sinusitidy, pneumonie, bronchitidy. Může dojít k vývinu bronchiektázií a/nebo plicní fibrózy.
- Někteří pacienti udávají i častější průjmy, případně jiné lokalizace infekcí.
- Častý je výskyt autoimunitních chorob - hlavně perniciozní anémie.
- Laboratorně nacházíme pokles hladin imunoglobulinů, B- lymfocyty bývají přítomny.

Selektivní deficit IgA

- Prevalence v naší populaci 1:400 osob.
- Většina IgA deficitních osob je zcela bez klinických obtíží.
- Klinickou manifestací je nejčastěji zvýšená náchylnost k banálním respiračním infekcím, hlavně v předškolním věku.
- Je prokázán i zvýšený výskyt autoimunitních chorob, snad i alergií.
- Pozor na výskyt anti-IgA protilátek!

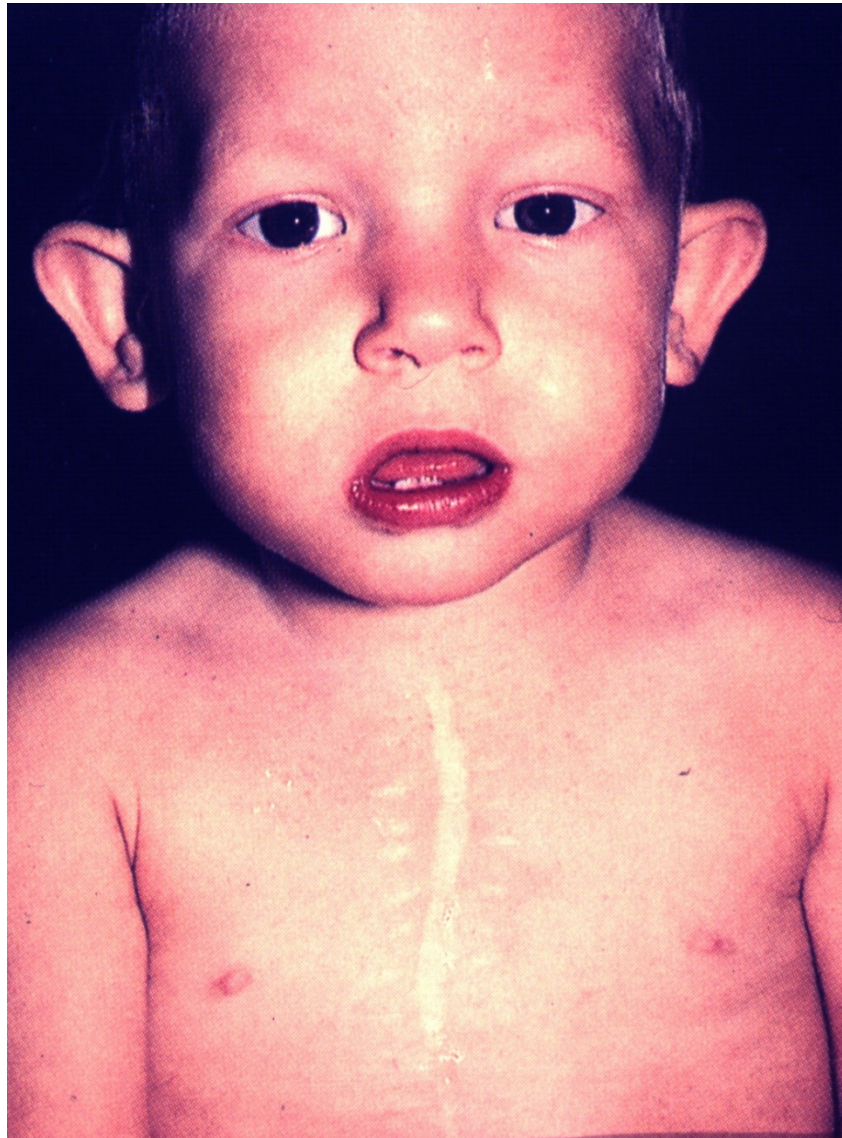
T-lymfocytární primární imunodeficity

- Většinou v kombinaci s dalšími neimunodeficitními příznaky.
- Náchylnost k virovým, mykotickým a mykobakteriálním infekcím.

DiGeorgeův syndrom

- Frekvence se udává až 1:4000 porodů
- Porucha vývoje 3. a 4. žaberní výchlípky.
- Poruchy vývoje srdce a velkých cév- Fallotova tetralogie, truncus arteriosus, interrupce aortálního oblouku, aberantní pravá a. subclavia.
- Porucha vývoje příštitných tělísek → hypokalcemické křeče.
- Porucha vývoje thymu → T-lymfocytární imunodeficit.
- Typická facies: dozadu rotované a nízko posazené uši, mikrognacie, hypertelorismus, široké a krátké philtrum.
- Diagnóza: mikrodelece 22q11.2 .

DiGeorgeův syndrom



Deficience komplementového systému

- C1-C4 : častý vývoj systémových imunokomplexových chorob (SLE-like), náchylnost k pyogenním infekcím.
- C3-C9: zejména náchylnost k pyogenním infekcím. U deficitu C9 jsou typické opakované meningokové meningitidy.

Hereditární angioedém

- Způsoben deficitem C1 INH
- Dominantně dědičný
- Dochází k nekontrolované aktivaci komplementového systému při traumatech, stomatologických výkonech, infekcích, menstruaci...
- Vazoaktivní peptidy (C3a, C5a, ale zejména bradykinin) způsobují zvýšenou vaskulární permeabilitu se vznikem edému.
- Klinické příznaky- nesvědivé kožní otoky, dechové obtíže, průjmy, křeče v břiše
- Obvyklá léčba otoků – antihistaminika, steroidy.. jsou neúčinné.



HEREDITÁRNÍ ANGIOEDÉM (HAE)

- vrožený deficit C1-INH
- C1-INH reguluje
 - komplement
 - kinin/kallikrein
 - koagulační systém
- edém postihuje (ataky):
 - respirační trakt
 - gastrointestinální trakt
 - podkoží

Poruchy fagocytózy

- Manifestací je především sklon ke tvorbě abscesů (případně flegmón).
- Ze stomatologický problémů jsou na prvním místě závažné gingivitidy, stomatitidy
- Z mikrobů se uplatňují především bakterie a plísňe.

Další dobře definované imunodeficity

- Většinou komplexní vrozené imunodeficity doprovázené dalšími neimunodeficitními příznaky.

Léčba primárních imunodeficiencí

- SCID a další těžké kombinované imunodeficiency: transplantace hematopoetických buněk, pokusy o genovou terapii.
- Protilátkové imunodeficiency: imunoglobulinová substituce
- Někdy antibiotická profylaxe

Sekundární imunodeficity

- Poruchy metabolismu - urémie, diabetes, malnutrice
- Iatrogenní vlivy - cytostatika, imunosuprese
- Nádorová onemocnění
- Virová onemocnění - AIDS, spalničky, CMV infekce, infekční mononukleóza
- Splenektomie
- Stres
- Úrazy, operace, celková anestézie

Imunodeficiencie po splenektomii

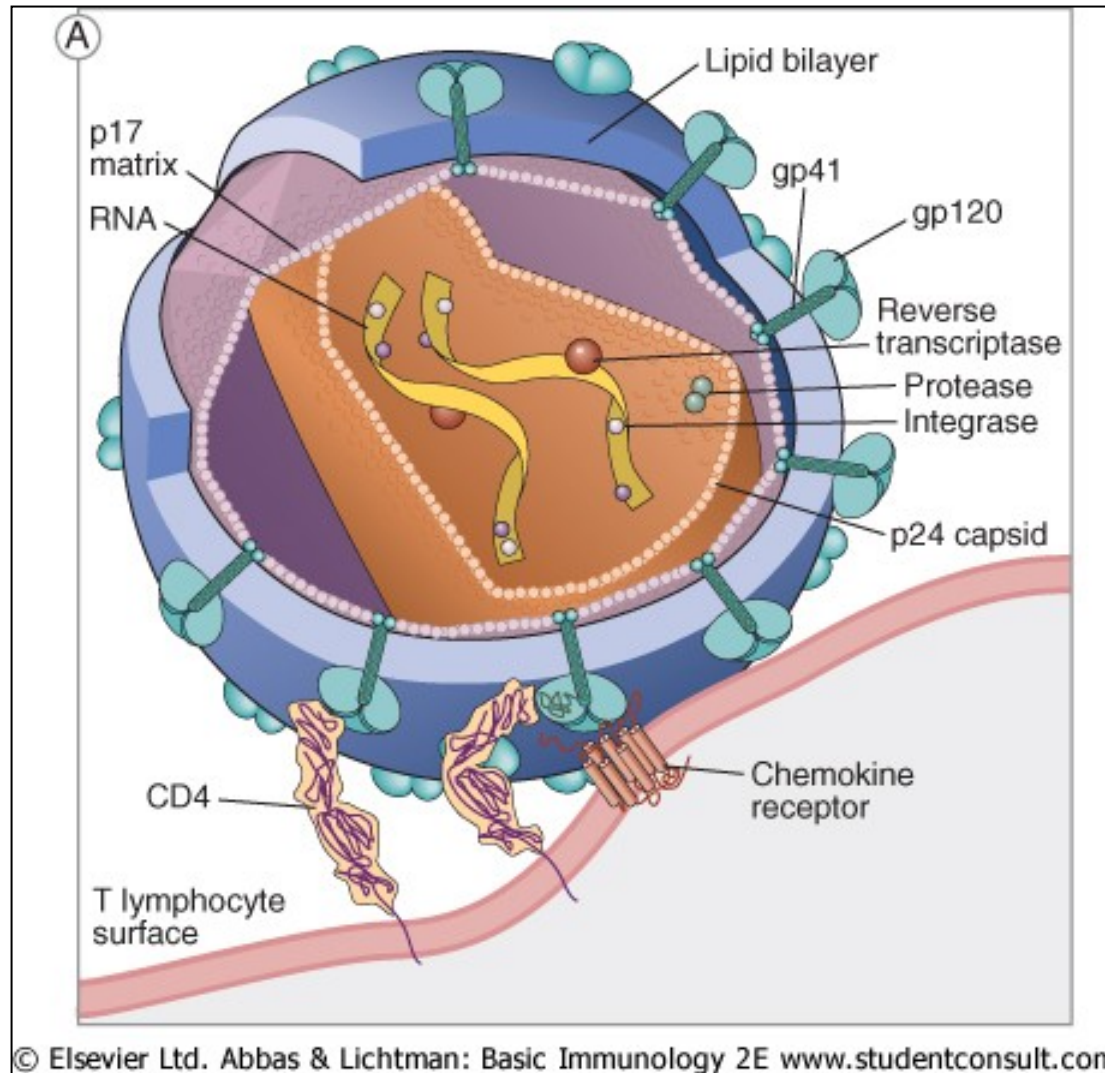
- Způsobena poruchou fagocytózy ve slezině i na periferii (deficit tuftsinu), snížená tvorba antipolysacharidových protilátek.
- Nejzávažnější komplikací je rozvoj hyperakutní pneumokové sepse.
- Prevence: očkování proti pneumokokovi, Haemophilu influenzae B a meningokokovi, profylaktické podávání PNC.

Onemocnění způsobené HIV

Způsob přenosu HIV

- 1. Sexuálně** - nechráněným stykem s HIV+
- 2. Parenterálně** - nitrožilní narkomané, příjemci krve a krevních derivátů
- 3. Vertikálně** - z HIV+ matky na dítě

Struktura HIV



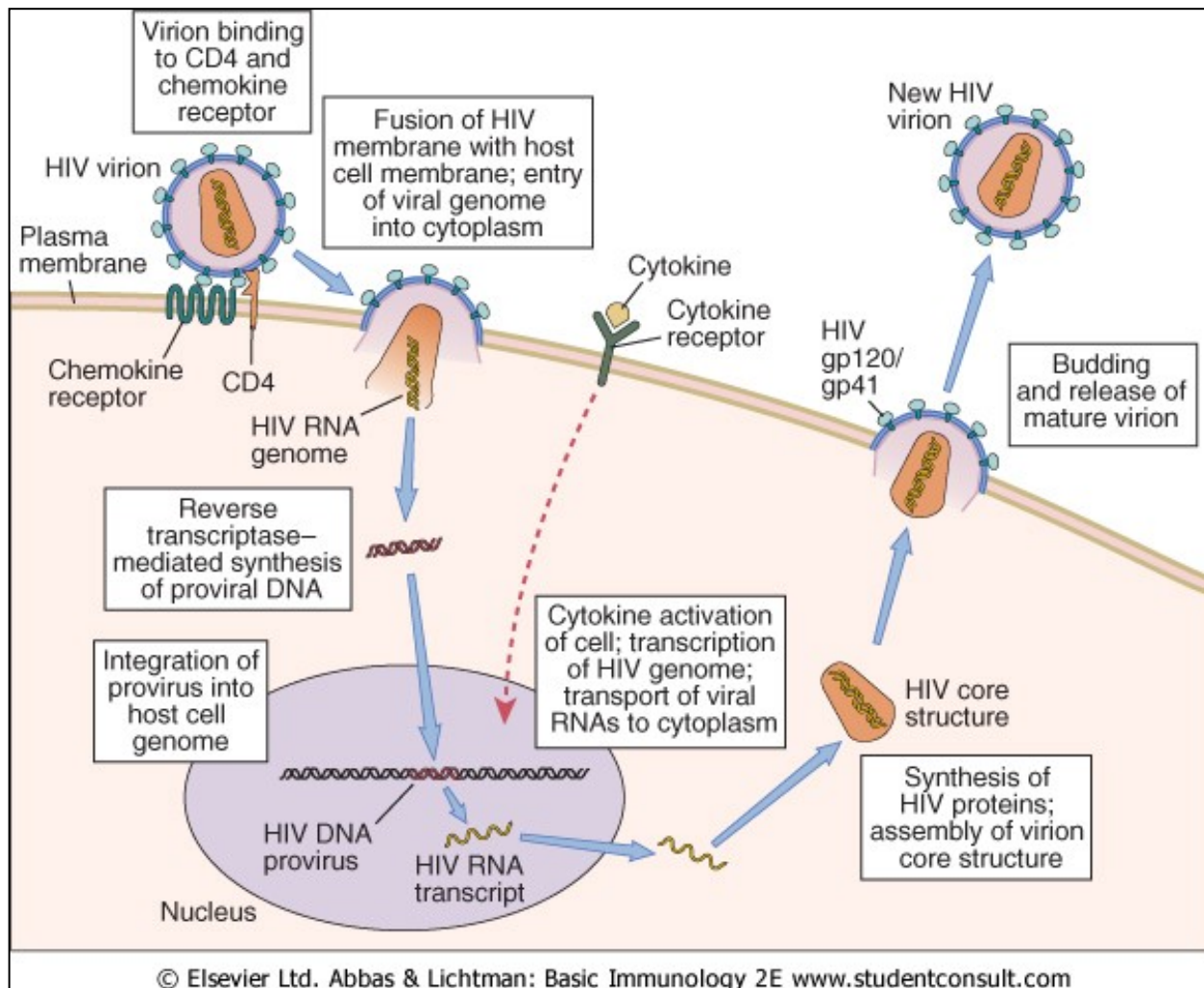
HIV infikuje:

- Lymfocyty T s transmembránovým glykoproteinem CD4 =subpopulace Th
- Makrofágy
- Některé typy dendritických buněk

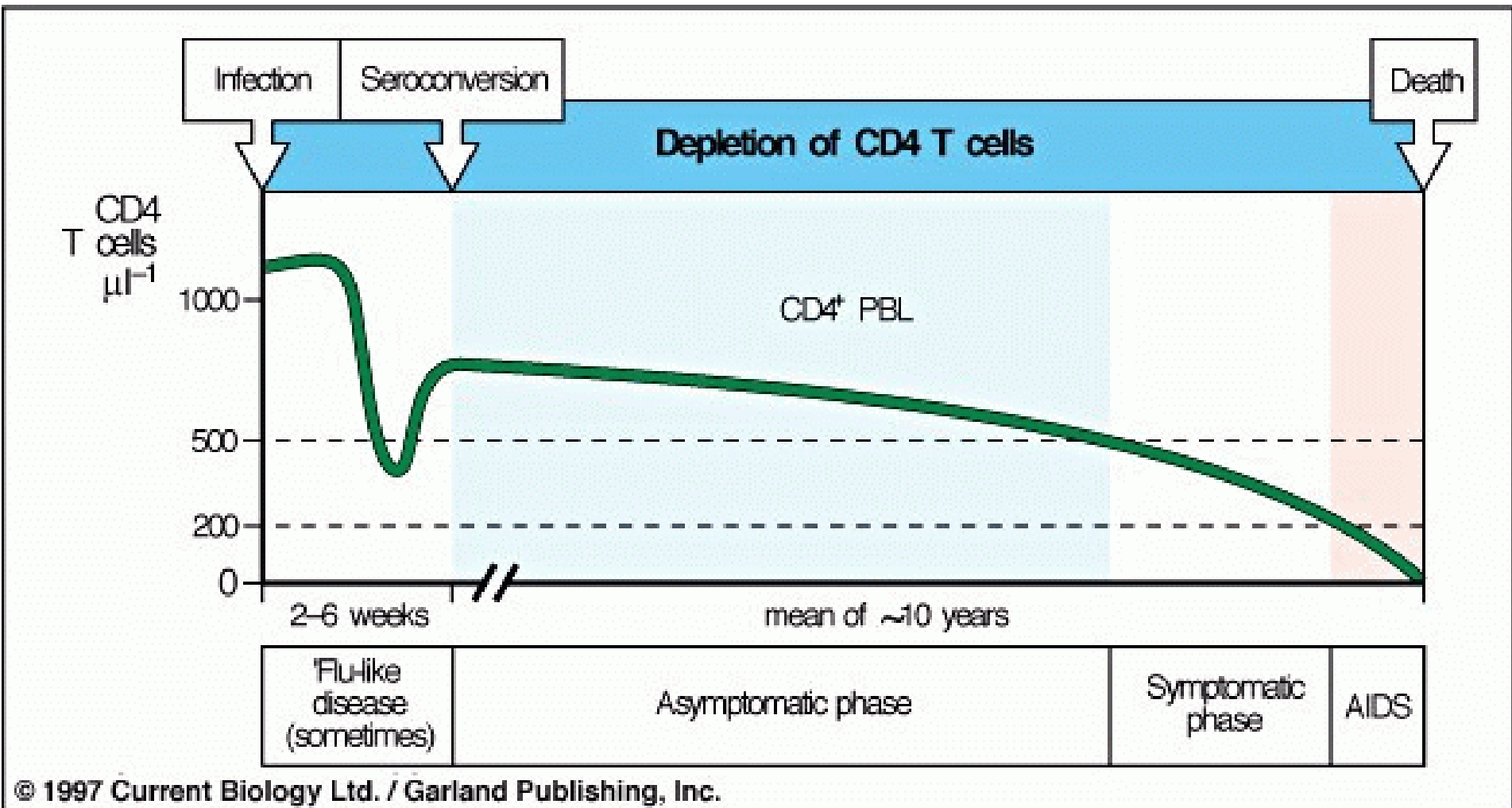
Buněčné receptory pro HIV

- CD4 – vazba na gp120
- CCR5 a CXCR4 – chemokinové receptory (nosiči alely CCR5 Δ 32 jsou výrazně rezistentnější proti infekci pohlavní cestou a mají při infekci lepší prognózu)

Cyklus HIV v napadené buňce



Vliv počtu CD4+ lymfocytů na symptomatologii HIV infekce



Klasifikace HIV infekce podle CDC

3 klinické kategorie

- A asymptomatický průběh**
- B „malé“ oportunní infekce**
- C „velké“ oportunní infekce
a jiné stavy definující AIDS**

Klasifikace HIV infekce

podle CDC 3 laboratorní kategorie

laboratorní kategorie	abs.počet CD4+	podílCD4+ na celk.poč. lymfo v %
1	> 500	> 29 %
2	200-500	14 – 29 %
3	< 200	< 14 %

Klinická kategorie A

- akutní (primární) HIV infekce
- asymptomatická HIV infekce
- perzistující generalizovaná lymfadenopatie

HIV PRIMOINFEKCE

- akutní retrovirový syndrom, primární HIV infekce, syndrom infekční mononukleózy, („mononucleosis-like syndrom“)
- 50-70% infikovaných
- 2-6 týdnů po expozici

Klinická kategorie B

- horečka $>38,5$ st.C déle než měsíc
- průjem déle než měsíc
- orofaryngeální kandidová infekce
- vulvovaginální kandidová infekce (chronická nebo obtížně léčitelná)
- herpes zoster recidivující nebo postihující více dermatomů
- orální „vlasatá“ leukoplakie

Vlasatá leukoplakie na jazyku



Klinická kategorie C (AIDS)

- pneumocystová pneumonie
- toxoplazmová encefalitida
- ezofageální, tracheální, bronchiální nebo plicní kandidóza
- chronický anální herpes simplex nebo herpetická bronchitida, pneumonie nebo ezofagitida
- CMV retinitida, generalizovaná CMV infekce
- progresivní multifokální leukoencefalopatie
- mykobakteriální infekce

Klinická kategorie C (AIDS)

- Kaposiho sarkom
- maligní lymfomy (Burkittův, imunoblastický a primární cerebrální lymfom)

Kaposiho sarkom



Kaposiho sarkom



Kaposiho sarkom v ústech



Kaposiho sarkom v ústech



Klinická kategorie C (AIDS)

- HIV encefalopatie
- „wasting syndrom“

Wasting syndrome



Terapie AIDS

- Antiretrovirová
 - Nukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy
 - Nenukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy
 - Inhibitory HIV proteinázy
 - Inhibitory fúze
 - Inhibice integrázy
- Profylaxe pneumocystové pneumonie (co-

STRATEGIE LÉČBY

- **HAART - Highly
Active
Anti
Retroviral
Therapy**
- **Mega-HAART**

Diagnostika HIV infekce

- Půkaz protilátek
 - ELISA
 - Western blott
- Průkaz antigenu p 24